

# 動物胆構成胆汁酸による実験的脳虚血—再灌流後の神経細胞死の軽減効果の評価

申請代表者 道志 勝

帝京大学薬学部

講師

所内共同研究者 渡辺 志朗

病態制御研究部門栄養代謝学分野

准教授

## ■背景・目的

申請代表者は以前に、マウスの頸動脈を閉塞して脳虚血を引き起こしている間に、マウスを低体温に保つと、血流再開後の神経細胞死の発生が完全に阻止されることを見出した (Doshi et al., Biol Pharm Bull, 32, 1957-61, 2009)。さらに最近、あらかじめ甲状腺ホルモン合成阻害剤で処理したマウスでは、低体温による神経細胞死防御効果が見られないことを確認した。以上のことから、脳虚血中の低体温は甲状腺ホルモンを介して再灌流後の神経細胞死の発生を阻止しているのではないかと考えられる。本研究の共同研究者は、動物胆 (牛胆および熊胆) の投与が、TGR5 (胆汁酸受容体) を活性化し胆汁酸のレベルの腸管内濃度を、増加させることを見いだした (Watanabe et al., Trad Kampo Med, 5, 67-74, 2018)。TGR5 の活性化は、甲状腺ホルモンの T4 から T3 へ変換する Type II iodothyronine deiodinase (DIO2) の発現誘導することから、申請代表者は動物胆構成胆汁酸が TGR5 活性化を介して、脳虚血-再灌流における神経細胞死を防ぐことができるのではないかと考えた。そこでマウスの脳虚血-再灌流モデルにおける神経細胞死に及ぼす動物胆構成胆汁酸の投与の影響を明らかにするための共同研究を、以下に記すように計画した。

## ■結果・考察

本共同研究を進めるために、申請代表者は富山大学和漢医薬学総合研究所に出向き、共同研究者とその打ち合わせを行った。そのなかで以下のような共同研究を計画した。

- ・マウスにケノデオキシコール酸ならびにヒオデオキシコール酸を一定期間投与する。
- ・イソフルラン麻酔下でマウスの左右の総頸動脈を血管狭窄用クリップで遮断して脳虚血を誘導し、その後経時的に採血を行う。
- ・血液中の甲状腺ホルモン濃度を測定し、その後血流を再開し、その後麻酔から解除し覚醒させたマウスより海馬を摘出して、DNA の断片化によって生じるヌクレオソームを定量的に測定する。
- ・細胞死誘導因子の 1 つである TNF- $\alpha$  の遺伝子発現をリアルタイム PCR 法により解析する。
- ・肝臓に含まれる胆汁酸を、液体クロマトグラフィー—質量分析計にて測定する。

## ■結論

計画年度中では上記のような研究計画を作成するに留まったが、2019 年度に入って実際に上記計画に沿ってマウスの処置を開始する予定である。すでに共同研究者は、胆汁酸添加飼料を作成し、これを受領した。当該年度前半中には胆汁酸投与の影響が判明し、それを学会発表や学術論文として公表することを目指す。